

Use of tomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder

Patent

Number: EP0721777, A3, B1Publication
date:

1996-07-17

Inventor(s): HEILIGENSTEIN JOHN HARRISON (US); TOLLEFSON GARY DENNIS (US)

Applicant(s): LILLY CO ELI (US)

Requested

Patent: WO9621430

Application

Number: EP19960300157 19960109

Priority Number

(s): US19950371341 19950111

IPC

Classification: A61K31/135

EC

Classification: A61K31/138

Equivalents:

AU4693896, AU688665, BR9606903, CA2209735, CN1168095, CZ9702145,
DE69623141D, DE69623141T, ES2181845T, FI972922, HU9801283, JP10512262T,
NO973170, NZ301500, PL321273, PT721777T, RU2163802, TR9700627T,
US5658590

Cited

Documents: WO9607656; WO9612485

Abstract

Tomoxetine, a norepinephrine uptake inhibitor, is used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-512262

(43) 公表日 平成10年(1998)11月24日

(51) Int.Cl.
A 6 1 K 31/135

識別記号
A A B

F I
A 6 1 K 31/135

A A B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-521732
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)1月4日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)7月9日
(86) 国際出願番号 PCT/US96/00091
(87) 国際公開番号 WO96/21430
(87) 国際公開日 平成8年(1996)7月18日
(31) 優先権主張番号 08/371, 341
(32) 優先日 1995年1月11日
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ
ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ
ト・センター
(72) 発明者 ハイリゲンスタイン, ジョン・エイチ
アメリカ合衆国46208インディアナ州 イ
ンディアナポリス、ウエスト・フィフティ
シックス・ストリート 1202番
(72) 発明者 トレフソン, ゲイリー・ディ
アメリカ合衆国46236インディアナ州 イ
ンディアナポリス、ダイヤモンド・ポイン
ト 9052番
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注意欠陥/多動障害の治療方法

(57) 【要約】

ノルエピネフリン吸収阻害剤であるトモキセチンを注意
欠陥/多動障害の治療に使用する。

【特許請求の範囲】

1. 注意欠損／多動障害の治療を必要とする患者に対しトモキセチンの有効量を投与することを含む該障害の治療方法。
2. 注意欠損／多動障害の主として不注意型を治療するものである請求項1に記載の方法。
3. 注意欠損／多動障害の主として多動－衝動型を治療するものである請求項1に記載の方法。
4. 注意欠損／多動障害の複合型を治療するものである請求項1に記載の方法。
5. 患者が成人である請求項1に記載の方法。
6. 注意欠損／多動障害の主として不注意型を治療するものである請求項5に記載の方法。
7. 注意欠損／多動障害の主として多動－衝動型を治療するものである請求項5に記載の方法。
8. 注意欠損／多動障害の複合型を治療するものである請求項5に記載の方法。
9. 患者が青年期である請求項1に記載の方法。
10. 注意欠損／多動障害の主として不注意型を治療するものである請求項9に記載の方法。
11. 注意欠損／多動障害の主として多動－衝動型を治療するものである請求項9に記載の方法。
12. 注意欠損／多動障害の複合型を治療するものである請求項9に記載の方法。
13. 患者が子供である請求項1に記載の方法。
14. 注意欠損／多動障害の主として不注意型を治療するものである請求項13に記載の方法。
15. 注意欠損／多動障害の主として多動－衝動型を治療するものである請求項13に記載の方法。
16. 注意欠損／多動障害の複合型を治療するものである請求項13に記載の方法。

(3)

特表平 1 0 - 5 1 2 2 6 2

方法。

【発明の詳細な説明】

注意欠陥/多動障害の治療方法

本発明は薬化学と精神医学の分野に属し、注意欠陥/多動障害として知られる精神医学的障害の治療方法を提供するものである。

発明の背景

数十年にわたり、かなりの数の子供に持続的な多動がみられ、その子供らの注意期間（時間）は学校や多くの対人関係において無力になるほど短いことが知られてきた。より以前の時代にはそのような子供らはまず間違いなく、手に負えず、施設に収容または監禁すべきものとして片づけられていた。しかし、かなり以前に、これらの子供たちは自分の多動および不注意な行為を制御できないのだということがわかり、医師たちはそのような子供たちを助ける試みを開始した。メチルフェニデート（Ritalin™）は、かなり長い間にわたりそのような子供たちの治療に用いられ、学校や家庭で他の人々と共存し、機能する能力をしばしば有意に改善させている。しかしながら、この薬剤は一日に数用量を必要とし、各用量の効果が減衰するリバウンド効果が生じるという欠点がある。さらに、該薬剤は患者によっては不眠と食欲欠乏をもたらす。メチルフェニデートはノルアドレナリン作動性活性とドーパミン作動性活性の両方を有する。

イミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、およびクロミプラミンも、注意欠陥/多動障害（ADHD）のいくつかの症例で用いられている。しかしながら、それらの3環式薬剤は多くの生理学的メカニズムを持ち、クラスとして多くの副作用を生じる傾向があり、注意深い管理と用量滴定が必要である。

最近十年の間に、精神医学者はADHDが子供時代の障害だけでなく、成人になっても継続することを明らかにした。多動および短い注意期間が成人の生活に深刻な混乱をきたすことは明らかであるが、そのような患者があらゆる治療を受けることができるようになってきたのはごく最近である。

医師たちは、メチルフェニデートが持っている欠点がなく、子供と成人の両方に応用可能な安全で便利なADHD治療法の必要性に関心を持ち続けている。

本発明は、注意欠損／多動障害の治療が必要な患者に対し有効量のトモキセチンを投与することを含む該障害の治療法を提供する。

本発明は、注意欠損／多動障害治療用の医薬を製造するためのトモキセチンの使用法、ならびに注意欠損／多動障害を治療するためのトモキセチンの使用法を提供するものである。

トモキセチンはよく知られた薬剤であり、その化学名は(R) - (-) - N - メチル - 3 - (2 - メチルフェノキシ) - 3 - フェニルプロピルアミンである。トモキセチンは通常、塩として用いられ、塩は本明細書で用いている用語トモキセチンに含まれる(トモキセチンのノルエピネフリン再吸収阻害剤としての活性のメカニズムに関する議論については、例えば、Gehlertらの、*Neuroscience Letters* 157:203-06 (1993) 参照)。トモキセチンはその機能においてかなりの活性があり、さらに、ノルエピネフリンの再吸収を効果的に阻害する濃度または用量では、他の中枢神経系に対する活性を実質的に持たない。すなわち、トモキセチンは全く副作用を示さず、当然、選択薬剤であると考えられる。

トモキセチンはきわめて安全な薬剤であり、成人と子供のADHDに使用すると、その改良された安全性のために該障害の優れた治療法である。さらに、トモキセチンは以下に示すように比較的低用量で有効であり、1日1回、安全かつ有効に投与できよう。したがって、患者、特に子供や混乱をきたした成人に対する多回投与の困難さが完全に避けられる。

ADHDに対するトモキセチンの有効量は約5mg/日～約100mg/日の範囲である。好ましい成人用量は、約10～約80mg/日の範囲であり、より好ましい成人用量は約20～約60mg/日の範囲である。子供用量はもちろん少なく、約5～約70mg/日、より好ましくは約10～約60mg/日、さらにより好ましくは約10～約50mg/日の範囲である。通常、各患者に対する最適用量は、患者の大きさ、患者が必要とする他の薬物療法、該障害の重症度、および患者の他のすべての環境を考慮して担当医師が決定すべきである。

トモキセチンは容易に経口的に吸収され、1日1回しか投与する必要がないので、経口以外の経路で投与する理由はほとんどあるいはまったくない。トモキセ

チンは純粹で安定な結晶の形で製造してよく、したがって、錠剤、カプセル剤、および懸濁剤などのような通常の経口医薬剤形に容易に製剤化される。医薬科学者が用いる通常の方法を適用できる。特定の環境において他の医薬剤形で投与する何らかの理由がある場合は、トモキセチンは注射用溶液、デポット注射剤、および坐剤などのような医薬科学者によく認識または理解されている他の医薬剤形で投与するのに有用であろう。しかしながら、実質的には常に錠剤またはカプセル剤としてトモキセチンを投与するのが好ましであろうし、そのような医薬剤形が推奨される。

ADHD患者はかなり容易に認識され、ほとんどの人々が成人でなければ子供に近く、該障害のいくつかまたはすべての症状を示す。該障害を最も良く説明しているのは、以下のAmerican Psychiatric Associationによって発表された the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版(1994)中のADHDの診断基準である。

注意欠損／多動障害の診断基準

A. (1) または (2) :

(1) 以下の不注意症状の6症状(またはそれ以上)が、発達レベルと相反し、適応性を欠く程度で少なくとも6ヶ月間持続する:

不注意

(a) 細部に対する緻密な注意が払えないか、学業、仕事、または他の活動において不注意な間違いをすることが多い。

(b) 作業や遊び活動に注意を持続することが困難なことが多い。

(c) 直接話している時に聞いていないようなことが多い。

(d) 指示に従わず、学業、雑用、または職場での職務を成し遂げられないことが多い(抵抗行動や指示が理解できないためではなく)。

(e) 仕事および活動を計画することが困難なことが多い。

(f) 持続的な精神的努力を要する仕事(学業や宿題のような)に携わることを

避ける、嫌う、または嫌がることが多い。

(g) 仕事や活動に必要なもの(例えば、玩具、宿題、鉛筆、本、または道具)

をなくすことが多い。

(h) 外部刺激によって容易に気が散ることが多い。

(i) 日々の活動において物忘れすることが多い。

(2) 以下の多動－衝動性 (impulsivity) の症状の6症状（またはそれ以上）が発達レベルと相反し、適応性を欠く程度で少なくとも6ヶ月間持続する：
多動

(a) 手や足をいじりまわしたり、席でもじもじすることが多い。

(b) 教室や座っていることが求められる他の状況で席を離れることが多い。

(c) 不適切な状況で過度に走り回ったりよじ登ったりすることが多い（青春期末または成人において；落ち着きがないという主観的感覚に限ってよい）。

(d) 静かに余暇活動を行ったり、遊んだりすることが困難であることが多い。

(e) 「絶えず活動している」ことが多いかまたは「モーターで動いている」かのように行動することが多い。

(f) 過剰にしゃべることが多い。

衝動性

(g) 質問が終わる前に突然答えだすことが多い。

(h) 順番を待つことが困難なことが多い。

(i) 他人に強いたり、遮ったりすることが多い（例えば、会話やゲームに口出しする）。

B. 障害を生じた多動－衝動性または不注意症状のいくつかが7歳以前に発現した。

C. 症状からの障害のいくつかが2またはそれ以上の環境（例えば、学校（または勤め先）および家庭で）で発現する。

D. 社会的、学問的、または職業的活動において、臨床的に有意な障害の明確な証拠がなくてはならない。

E. 該障害は倒錯性発育障害 (Pervasive Developmental Disorder)、精神分裂病、または他の精神 (Psychotic) 障害の経過中のみに生じるのではなく、別の精神 (mental) 障害（例えば、情緒障害、不安障害、解離性障害、または人格障害）

ではうまく説明されない。

ADHDは、幾分独立した2つの成分、すなわち注意欠損成分と多動成分からなる障害であると考えられよう。トモキセチンによる治療は、いずれかの成分または複合障害に主として罹患した患者に有効である。

ADHDは依然として主に子供の障害であると認識されているが、50%もの多くのADHD患者が成長して青春から成人期になっても該障害に罹患し続けている。Biedermanと共同研究者らは、成人ADHD患者の広範な研究を行い、多くの症例をみいだしている（例えば、Biedermanらの、*Am. J. Psychiatry* 150:1792-98 (1993) 参照）。彼らは、成人ADHDの症例が幼年期ADHD患者の親および成人の兄弟姉妹たちにみられることが多いことをみいだした。すなわち、本疾患は成人期に持ち越されるだけでなく、遺伝性であるらしい。

先に示したBiedermanらの論文および同じ著者による別の論文(*Am. J. Psychiatry* 148:564-77(1991))は、1またはそれ以上の他の精神障害も有するADHD患者に関する研究について報告している。該著者らは、そのような精神病と一緒に罹患することは、成人ADHD患者ではまったく普通のことであり、当然そのような患者の診断および治療を曖昧なものにすることを示している。トモキセチンは、さらに1またはそれ以上の障害と一緒に罹患することで複雑になっているかも知れない治療患者の状況でも、ADHDの治療に有効である。

上記診断基準の一覧表は、ADHDの重症度と、それが患者にもたらす障害を示している。中等度に重症なADHDの人は、実質的に全く集中することができず、従って意味のある仕事や勉強を行うことができず、持続的に注意散漫であり、その障害が引き起こす不要な衝動的活動のために彼女または彼の周りの人々にとって迷惑であり、彼または彼女が引き起こす障害および混乱を除去および治療するのに彼または彼女の家族を消耗させる。そのような学齢の患者は、ADHDの子供はクラスを混乱させ、他の子供の気を散らせ、教師の努力を消耗させ続けるであろうから、クラスの目標を達成させる教師の能力を実質的に損なうかも知れない。

い。したがって、ADHDの改良された治療法が必要であり、したがって、本発

明が多くの人々にとって重要であることはたやすく解る。

本発明の方法は、子供、青年期、または成人の患者の治療に有用であり、異なる年齢の患者間で、症状や治療法の詳細に有意な違いはない。しかしながら、本発明の目的において、一般的な用語の、子供は思春期未満の年齢の患者であると考えられ、青年期は思春期から約18歳までの年齢の患者であると考えられ、成人は18歳またはそれ以上の患者であると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/00091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 9/16, 9/20, 9/48 US CL : 424/464, 451, 489 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/464, 451, 489 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RYAN, NEAL D. Heterocyclic Antidepressants in Children and Adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 1990, Vol. 1, No. 1, pages 21, 22, and 30.	1-16
Y	GREEN, WAYNE H. Nonstimulant Drugs in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. October 1992, Vol. 1, No.2, pages 451 and 457.	1-16
Y	WONG et al. A New Inhibitor of Norepinephrine Uptake Devoid of Affinity for Receptors in Rat Brain. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 26 March 1982, Vol. 222, No.1, pages 61 and 64.	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier documents published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 APRIL 1996		Date of mailing of the international search report 15 MAY 1996
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>James M. Spear</i> JAMES M. SPEAR Telephone No. (703) 308-2351

フロントページの続き

(81)指定国 OA(BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, T
D, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG
) , AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY
, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, L
S, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX
, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI,
SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, U
Z, VN